

A29

SUSTAINED RELEASE PREPARATION OF EMORFAZONE

Patent number: JP63267720
Publication date: 1988-11-04
Inventor: MITO YASUO; SHIRAISHI SUMIHIRO; YAGINUMA
HIDEYA; TAJIRI FUMIO; MATSUYAMA MICHIKO
Applicant: MORISHITA PHARMA
Classification:
- **international:** A61K9/00; A61K31/535
- **european:** A61K9/50M
Application number: JP19870102845 19870424
Priority number(s): JP19870102845 19870424

Abstract of JP63267720

PURPOSE: To obtain a sustained release preparation capable of preventing side effects such as nausea while maintaining immediate effects, having extremely improved durability of action, by blending rapid released granules and sustained release granules containing emorfazone, respectively as a medicinal component. **CONSTITUTION:** 1pt.wt. rapid released granules containing anti-inflammatory analgesic emorfazone: 4-ethoxy-2-methyl-5-morpholino-3(2H)-pyridazinone are blended with 0.5-3pts.wt., preferably 1-2pts.wt. sustained release granules containing emorfazone. The rapid released granules are prepared by blending emorfazone with starch, excipient such as lactose and a binder such as hydroxypropyl cellulose or ethyl cellulose and the sustained release granules are prepared by blending emorfazone with a release controlling substance (e.g. methacrylic acid-methyl methacrylate copolymer or wax soluble at pH ≥ 6) or the rapid released granules are coated with a sustained release substance film to prepare a sustained release preparation of emorfazone.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-267720

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④公開 昭和63年(1988)11月4日

A 61 K 31/535
9/007431-4C
D-6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑬発明の名称 エモルファゾンの徐放性製剤

⑭特 願 昭62-102845

⑮出 願 昭62(1987)4月24日

⑯発明者	三 戸	靖 雄	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1823-1
⑯発明者	白 石	澄 廣	滋賀県大津市瀬田橋本町200-24
⑯発明者	柳 沼	英 哉	滋賀県甲賀郡甲西町三雲2030-89
⑯発明者	田 尻	文 男	滋賀県近江八幡市馬淵町1691-31
⑯発明者	松 山	道 子	滋賀県彦根市後三条町365
⑯出願人	森下製薬株式会社		大阪府大阪市東区道修町4丁目29番地

明 細 書

1. 発明の名称

エモルファゾンの徐放性製剤

2. 特許請求の範囲

(1) 薬効成分としてエモルファゾンをそれぞれ含有する速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤とを混合してなるエモルファゾンの徐放性製剤。

(2) 遅放性顆粒剤が、エモルファゾンと、デンプン類、乳糖、ブドウ糖、マンニトールから選ばれた1種又は2種以上の賦形剤及びヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、セルロースから選ばれた1種又は2種以上の結合剤とを主成分として含有する顆粒剤である特許請求の範囲第1項記載の徐放性製剤。

(3) 遅放性顆粒剤が、速放性顆粒剤に、pH 6以上で溶解するメタアクリル酸-メチルメタアクリレート共重合体、pH 5.5以上で溶解するヒドロキシプロピルセルロースフタレート、エチルセルロース、アクリル酸-メタアクリル酸エステル共重合体、硬化油、ワックス類から選ばれた1

種又は2種以上からなる皮膜を施した顆粒剤である特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の徐放性製剤。

(3) 遅放性顆粒剤が、エモルファゾンと、pH 6以上で溶解するメタアクリル酸-メチルメタアクリレート共重合体、pH 5.5以上で溶解するヒドロキシプロピルセルロースフタレート、エチルセルロース、アクリル酸-メタアクリル酸エステル共重合体、硬化油、ワックス類、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸重合体から選ばれた1種又は2種以上とを主成分として造粒して得られた顆粒剤である特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の徐放性製剤。

(5) 遅放性顆粒剤1重量部に対し、速放性顆粒剤を0.5重量部～3重量部混合してなる特許請求の範囲第1項、第2項、第3項又は第4項記載の徐放性製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は消炎・鎮痛薬、エモルファゾン（化学名：4-エトキシ-2-メチル-5-ホルキノ-3(2H)-ピリダジノン）の徐放性製剤に関する。

〔従来の技術〕

エモルファゾンは通常の錠剤として製剤化され既に市販されているが、その徐放性製剤は未だ開発されていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

エモルファゾンは、経口投与後消化管から容易に吸収されて1時間以内に最高血中濃度に達し、その後速やかに血中から消失する。その血中からの半減期は、約1.0時間と短いことが知られている（林 敏廣ら、薬学雑誌、100、105（1980））。このように吸収と排泄が速いため、一般に用いられている錠剤や顆粒剤とする製剤法では有効血中濃度を長時間に亘って維持することが難しく、頻回の服用を必要とするのが現状である。また、有効血中濃度を長くしようとすると一回の服用量を多くしなければならないが、エモル

ファゾンの血中濃度が急激に高くなると、吐き気など上部消化管の不快感が生じ易く好ましくない。

したがって、本発明の目的は、エモルファゾンの急激な血中濃度の上昇を程よく抑制し有効血中濃度をできるだけ長くする製剤、すなわち適度の即効性を示し且つ作用の持続性を有するエモルファゾンの製剤を提供することにある。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らは、徐放性製剤化の種々の方法を用いて鋭意研究した。その結果、速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤を組み合わせた徐放性製剤とすることにより、所期の目的を達成することができることを見出し本発明を完成することができた。

すなわち本発明は、薬効成分としてエモルファゾンをそれぞれ含有する速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤とを混合してなるエモルファゾンの徐放性製剤を提供するものである。

本発明において、速放性顆粒剤とは、エモルファゾンに、例えばデンプン類、乳糖、ブドウ糖、マンニトール等の1種以上の賦形剤とヒドロキシ

プロピルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、セルロース、ポリビニルピロリドン等の1種以上の結合剤を加え、通常の製剤法で顆粒剤としたもので、必要によりヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メタアクリル酸-メチルメタアクリレート共重合体等の1種又は2種以上を用いて皮膜を施すことができる。

また、遅放性顆粒剤とは、例えば(1)：前記速放性顆粒剤に放出制御物質の皮膜を施したもの、(2)：エモルファゾンに放出制御物質、さらに必要に応じて添加剤を加えエタノール、塩化メチレンなどの溶媒を用いて練合し、これを顆粒剤としたもの、あるいは(3)：先の(2)の混合物に白糖や乳糖等の核物質を加え、通常の遠心流動造粒法により顆粒剤としたものなどである。(2)と(3)の顆粒剤には(1)と同様に皮膜を施すこともできる。

前記放出制御物質としては、(1)及び(2)の場合、pH 6以上で溶解するメタアクリル酸-メチルメタアクリレート共重合体、pH 5.5以上で

溶解するヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、エチルセルロース、アクリル酸-メタアクリル酸エステル共重合体、硬化油、ワックス類あるいはこれらの混合物が好ましく、また、前記(3)の場合はそれらのほか、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸重合体又はこれらの混合物も好適に使用できる。

前記(1)における放出制御物質皮膜の顆粒中に占める割合は、5～60 W/W %の範囲が好ましい。

皮膜を施す場合、一般に使用されている含水溶媒等に放出制御物質を溶解して常法に従って行うが、そのときの固形分の濃度は5～20 W/W %の範囲が好ましく、さらに好ましくは5～12 W/W %の範囲である。このとき可塑剤としてグリセリン脂肪酸エステル、ポリソルベート類、マクロゴール類、トリアセチン、プロピレングリコール等が使用できる。また、皮膜を施す操作中に強い静電気が発生して支障を来することがあり、静電気防止剤としてタルク、酸化チタン等を添加してもよ

い。

前記(2)の放出制御物質の顆粒中に占める割合は、15～50W/W %の範囲が好ましい。

前記(3)の場合、エモルファゾンが放出制御物質のいずれかを含水エタノールなどの溶媒に溶解し常法に従って造粒すればよいが、溶液中の固形物濃度は、5～30W/W %の範囲が好適である。また、放出制御物質の顆粒中に占める割合は20～50W/W %の範囲にあることが望ましい。

以上の如くして得られる速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤の好ましい混合割合は、前者1重量部に対し後者が0.5～3重量部、さらに好適には1～2重量部の範囲である。

次に実施例を挙げて本発明を説明するが、これにより本発明は何ら限定されるものではない。

(実施例1)

エモルファゾン1440g、コーンスターチ400g、乳糖960g、微結晶セルロース粉末400g及びヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-5L、日本曹達)160gを品川

に対し、100メッシュの篩で篩過したエモルファゾンの粉末600g、及び結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース(商品名: HPC-L、日本曹達)の5%エタノール溶液を使用し、遠心流動造粒装置CF-360S(フロイント産業)を用いて常法にしたがって造粒し、乾燥して球形素顆粒1610gを得た。

この球形素顆粒400gに実施例1と同様オイドラギットEの皮膜(素顆粒の11W/W %)を施し、乾燥して速放性顆粒剤432gを得た。

また、上記球形素顆粒400gにアクリル酸-メタアクリル酸エステル共重合体(商品名: オイドラギットRS、樋口商会)の皮膜(素顆粒の25W/W %)を施し、乾燥して遅放性顆粒剤481gを得た。

これらの速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤を、前者1重量部、後者2重量部の割合で混合することにより徐放性製剤を得た。

(実施例3)

エモルファゾン2000g、コーンスターチ

ニードー(品川製作所)で5分間混合した後30%エタノール水溶液1600mlを徐々に加えながら2分間練合した。練合物を押し出し造粒機(不二パウダル)で粉碎整粒し12～32メッシュのものを素顆粒として3170g得た。この素顆粒400gに、常法に従ってメタアクリル酸-メチルメタアクリレート共重合体(商品名: オイドラギットE、樋口商会)の皮膜(素顆粒の11W/W %)を施し、乾燥して速放性顆粒剤440gを得た。

また、上記素顆粒400gにヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(商品名: HPS5S、信越化学)の皮膜(素顆粒の67W/W %)を施し、乾燥して遅放性顆粒剤645gを得た。

これらの速放性顆粒剤と遅放性顆粒剤を、前者1重量部、後者2重量部の割合で混合することにより徐放性製剤を得た。

(実施例2)

該物質として24～32メッシュの白糖粒(商品名: ノンバレル、フロイント産業)1000g

400g、エチルセルロース(商品名: エトセル、和光純薬)600g及び乳糖600gを混合し、これにエタノール-塩化メチレン(1:1)を加えて練合した後、押し出し造粒を行った。これを整粒して12～32メッシュの遅放性顆粒剤3480gを得た。この遅放性顆粒剤2重量部と実施例1の速放性顆粒剤1重量部を混合して徐放性製剤を得た。

(実施例4)

該物質として24～32メッシュのノンバレル1000gに対し、100メッシュの篩で篩過したエモルファゾンの粉末1000g、及び放出制御物質オイドラギットRSの5%エタノール溶液を使用し、遠心流動造粒装置CF-360Sを用いて常法に従ってエモルファゾンとオイドラギットRSを膜状に積層した。これを乾燥して球形の遅放性顆粒剤2610gを得た。この遅放性顆粒剤2重量部と実施例2の速放性顆粒剤1重量部を混合して徐放性製剤を得た。

(実施例5)

実施例 1 の素顆粒にオイドラギット RS の皮膜 (素顆粒の 4.3 W/W %) を施した遅放性顆粒剤 2 重量部と実施例 1 の遅放性顆粒剤 1 重量部を混合して徐放性製剤を得た。

(実施例 6)

実施例 1 の素顆粒にオイドラギット L の皮膜 (素顆粒の 6.7 W/W %) を施した遅放性顆粒剤 2 重量部と実施例 1 の遅放性顆粒剤 1 重量部を混合して徐放性製剤を得た。

(実施例 7)

実施例 1 の素顆粒にオイドラギット RS (素顆粒の 7.0 W/W %) とオイドラギット L (素顆粒の 5.0 W/W %) の混合皮膜を施した遅放性顆粒剤 2 重量部と実施例 1 の遅放性顆粒剤 1 重量部を混合して徐放性製剤を得た。

(実施例 8)

実施例 3 のエトセルを HPC-SL に代えて以下同様にして徐放性製剤を得た。

(作用)

以下試験例によって本発明の作用を示す。

がわかる。

(発明の効果)

本発明の徐放性製剤によれば、投与後のエモルファゾンの急激な血中濃度の上昇を適度に抑えることができ、したがって即効性を保ちつつ、吐き気等の副作用の発現を防ぐことができる。また、作用の持続性も大幅に改善され、その有用性は大である。

4. 図面の簡単な説明

第 1 図及び第 2 図は、実施例 1 の遅放性顆粒剤と実施例 1 ~ 6 の遅放性顆粒剤の溶出試験の結果 (溶出曲線) を示す。第 3 図は、実施例 1 と 5 の徐放性製剤及び市販錠剤 (200 mg 錠) を、それぞれビーグル犬に経口投与した後の血中濃度推移を示す。

特許出願人 森下製薬株式会社

(試験例 1)

第十一改正日本薬局方の崩壊試験法第 1 液を用いて同局方溶出試験第 2 法 (パドル法) に準拠し、前記実施例で得た遅放性顆粒剤と遅放性顆粒剤の溶出試験を行った。その結果を第 1 図及び第 2 図に示した。なお、第 2 図の結果は、前記第 1 液の pH を図に示した値に変化させて得たものである。

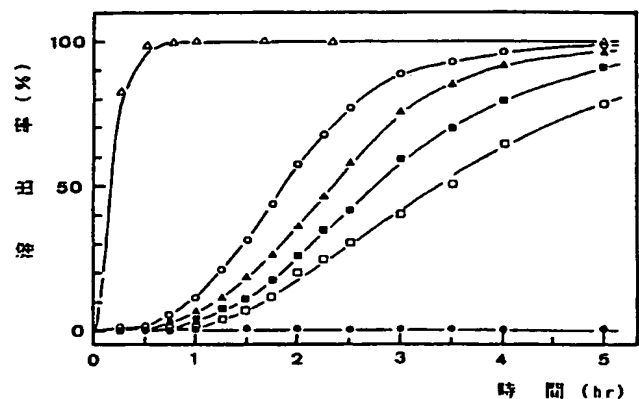
これらの図から、遅放性顆粒剤は投与後急速な溶出挙動を示し、遅放性顆粒剤はほぼ一定の徐放性溶出を示すことがわかる。

(試験例 2)

24 時間絶食した体重約 10 kg のビーグル犬 4 頭に、実施例 1 の徐放性製剤、実施例 5 の徐放性製剤及び市販のエモルファゾン錠剤をそれぞれ経口投与し (1 頭につき、実施例 1 と 5 の製剤はエモルファゾンとして 300 mg、市販錠剤は 200 mg)、血漿中のエモルファゾン濃度を測定した。その結果を第 3 図に示した。

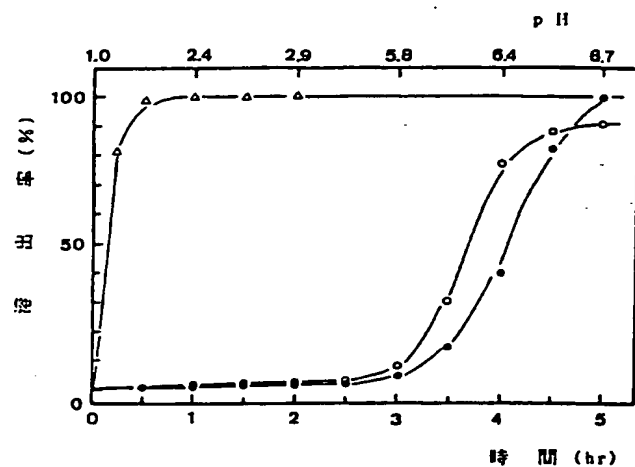
この図から、本発明徐放性製剤が消炎・鎮痛薬の製剤として良好な血中濃度推移をもたらすこと

第 1 図



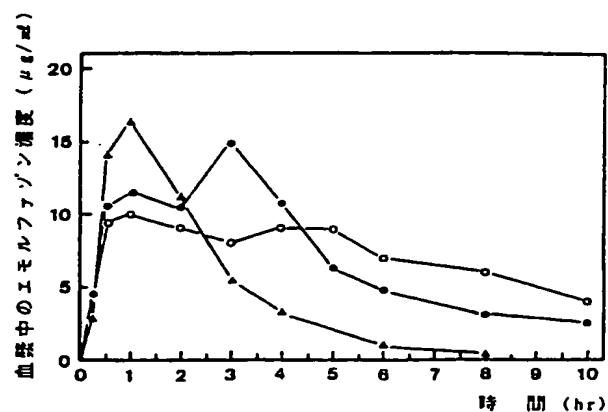
- △- 実施例 1 の遅放性顆粒剤
- 実施例 1 の遅放性顆粒剤
- ▲- 実施例 2 の遅放性顆粒剤
- 実施例 3 の遅放性顆粒剤
- 実施例 4 の遅放性顆粒剤
- 実施例 5 の遅放性顆粒剤

第2図



- △- 実施例1の速放性顆粒剤
- 実施例2の遅放性顆粒剤
- 実施例6の遅放性顆粒剤

第3図



- △- 市販錠剤(200mg錠)
- 実施例1の徐放性製剤
- 実施例5の徐放性製剤

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.